

(10) 日本特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-503555

(P2000-503555A)

(43) 公表日 平成12年3月28日 (2000.3.28)

(51) Int. Cl.

識別記号

F I

ナマコト (参考)

A 61 L 33/00

A 61 L 33/00

Z

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願平8-530859  
 (36) (22) 出願日 平成8年2月6日 (1995.2.6)  
 (55) 新記文提出日 平成9年10月13日 (1997.10.13)  
 (66) 国際出願番号 PCT/EP96/00471  
 (87) 国際公開番号 WO96/32143  
 (87) 国際公開日 平成8年10月17日 (1996.10.17)  
 (31) 優先権主張番号 19514104.0  
 (32) 優先日 平成7年4月13日 (1995.4.13)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)  
 (81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, CA, JP, KR, US

(71) 出願人 ヘキスト・アクチエンゲゼルシャフト  
 ドイツ連邦共和国デー-65928 フランク  
 フルト・アム・マイン (籍地なし)  
 (72) 発明者 レエルス, マルティーン  
 ドイツ連邦共和国デー-35043 マルブル  
 ク, ラーンプリク 14アー  
 (72) 発明者 シュテューバー, ヴェルナー  
 ドイツ連邦共和国デー-35094 ラーント  
 ール, アム・プファールトール5  
 (74) 代理人 弁理士 高木 千嘉 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒト生体の血液または組織内に導入可能な生物材料のためのコーティング

(57) 【要約】

コーティングは、成分が密着、好ましくはクロロホルムに可溶性の組成物から構成される。その成分の群は、ポリ-D, L-ラクチドのような医薬担体、セリンプロテアーゼ阻害剤、有利にはトロンビン阻害剤およびプロスタグランジンもしくはプロスタサイクリンまたはそれらの誘導体である。このようなコーティングによって被覆された生物材料は、組織または血液中で絶えず徐々に分解して、血栓の形成を防止する。

## 【特許請求の範囲】

1. ヒト生体の血流内または組織内に導入可能な生物材料、例えば注入、心臓またはバルーンカテーテル、心臓ペースメーカーおよび除細動装置用電極、縫合材料、オキシジェネーター、血管の支持構築体（ステント）等のためのコーティングであり、血漿または細胞構成成分の接着による生物材料上の血液凝固をとくに防止するコーティングであり、血液および組織に適合性の医薬物質担体を有機溶媒に溶解し、これに少なくとも1種の医薬を配合し、生物材料に適用したのち溶媒を蒸発させ生体内で永続的に生物分解性を示すコーティングであって、この場合、医薬物質担体中に均一に分散した溶解された形態でセリンプロテアーゼの阻害剤を存在させ、この阻害剤は医薬物質担体とともに同一有機溶媒に溶解し、したがって生物材料への適用および溶媒の蒸発によって均一なコーティングとして得られる、医薬物質担体と阻害剤から構成され、内皮に匹敵する機能を有するコーティング。

2. 阻害剤は直接作用性のトロンビン阻害剤である請求項1記載のコーティング。

3. トロンビン阻害剤は血液凝固の接触活性化を抑制する請求項2記載のコーティング。

4. 内皮様作用を達成するために、さらにプロスタグランジンもしくはプロスタサイクリンまたは相当する誘導体を医薬物質担体および阻害剤とともに溶媒に加え、それが医薬物質担体中に溶解された形態で含有される請求項1～3のいずれかに記載のコーティング。

5. さらに迅速に放出される抗トロンビン、例えばヒルジンを医薬物質担体中に配合される請求項1～4のいずれかに記載のコーティング。

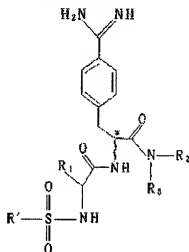
6. 医薬物質担体としてポリ-D,L-ラクチドが使用される請求項1～5

のいずれかに記載のコーティング。

7. コーティングの個々の成分がクロロホルム中に溶解される請求項1～6のい

0.1 μm未満のバインド被接着層を形成する請求項1～7のいずれかに記載のコート  
 イング。

9. 可溶性抗トロンビンとして以下の構造：



〔式中、R'は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ 位で結合し、3個までの炭素原子を有するアルキル基および/または各場合3個までの炭素原子を有するアルコキシ基で誘導体化されていてもよいナフテン環、 $\alpha$ もしくは $\beta$ 位で結合し3個までの炭素原子を有するアルキル基および/または各場合3個までの炭素原子を有するアルコキシ基で誘導体化されていてもよいテトラリンもしくはインデン環、4個までの炭素原子を有するアルキル基および/または構造O-X（式中、Oは酸素であり、Xは水素、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピルまたはtert-ブチルである）および/または構造-COOY（式中、Yは水素、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、tert-ブチル、i-ブチル、i-ペンチルまた

はネオペンチルである）の基3個までにより誘導体化されていてもよいフェニル環、3個までの炭素原子を有する5個までのアルキル基によって好ましくは誘導体化されているクロマン系、構造A-B（式中、Aは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、nは1～4であり、Bはエステル化されているかしくはアミド型であってもよく、エステルの場合は17個までの炭素原子を有するアルコールを含むカルボキシル官能基、ス

、Aは上述の意味であり、Bはカルボニルまたはスルホニルであり、基CはN-結合 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ もしくは $\delta$ アミノ酸またはN-グリコシド結合ウロン酸から誘導され、 $R_2$ および $R_3$ は互いに同種もしくは異種であって4個までの炭素原子を有するアルキル基であるか、または両者で8員環までの、ヒドロキシル基もしくは3個までの炭素原子を有するヒドロキシアルキル基（このヒドロキシル基は17個までの炭素原子を有するカルボン酸でエステル化されていてもよい）で誘導体化されていてもよい異項環を形成し、\*印で標識された炭素原子はRまたはS構造を有するが、好ましくはR構造（CRC220）である）を有する化合物を使用する請求項1～8のいずれかに記載のコーティング。

10.  $R'$ は4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルであり、 $R_2$ は $-\text{CH}_2-\text{COOX}$ であり、Xは水素であり、 $R_2$ および $R_3$ は両者でピペリジンである請求項9記載のコーティング。

11. コーティングの成分は溶媒好ましくはクロロホルムに溶解し、この場合、各成分の溶媒1ml当たりの含量は、

医薬物質担体：100～300mg、好ましくは150～160mg、

直接作用性の抗トロンピン（CRC220）：0.5～20重量%、好ましくは

10重量%まで、

プロスタグランジン誘導体または相当する類縁体：0.3～2重量%、好ましくは0.5～1重量%、

ヒルジン：0.5～10%

である請求項1～10のいずれかに記載のコーティング。

12. 混合物は個々の物質それぞれ好ましくは5%からなる請求項10記載のコーティング。

## 【発明の詳細な説明】

ヒト生体の血流または組織内に導入可能な生物材料

のためのコーティング

本発明は、ヒト生体の血流または組織内に導入可能な生物材料 (biomaterial) のためのコーティングに関する。この語は短期間もしくは長期間にわたり動脈および静脈内ならびに生体組織内に留置されるかまたは血液に接触させる、例えば注入カテーテル、心カテーテル、バルーンカテーテル、電極、血管吻合のための縫合材料、オキシジェネーター、ステントと呼ばれる血管補綴もしくは血管支持体等を指して使用される。例えば、血栓の形成や炎症による患者の危険が知られており、治療の成功と障害の重篤度に関してこれを考慮する必要がある。

EP-A1-0578998号には、このような生物材料を、生物分解性材料、例えばポリ-D,L-ラクチドで被覆する製造が開示されており、この生物分解性材料には医薬も導入され、積込まれた状態の生物分解材料の分解に際して、徐々に好ましくは一定の速度で、医薬が患者に放出される。医薬としては例えばヘパリンが挙げられていて、これは分散した形態で配合されており、ついで血液循環に特異的に到達して、抗トロンビンIIIおよびヘパリン補因子IIのような血漿性阻害物質の作用をその触媒として加速する。

さらに、ドイツ特許出願P 43 34 272.8号およびP 44 35 652.8号には、生物材料を生物分解性材料でコーティングし、この場合、コーティングは生物材料の一次構造のみが被覆されるように層厚 $100\mu\text{m}$ 未満の極めて薄い層とすることが提案されている。例えば、一次構造が上述の血管補綴もしくはステントのようにネットワーク構造である場合には、補綴の個々の糸のみがコーティングされ、補綴が完全なケーシングで包まれることはない。このタイプのバイント様のコーティングは、単にコーティング材料

の緩徐な生物学的微小分解によって抗血栓形成作用を発揮することが明らかにされている。この場合に使用されるコーティング材料は、生物材料に適用後に蒸発

マーまたは混合物等からなる。

これらの特許出願では、医薬物質として抗血液凝固性および抗炎症性医薬物質を用い、コーティング材料中に医薬物質を配合することも提案されている。抗生物質の配合も可能である。しかしながら、上述の方法とは異なり、これらの医薬物質は血流中に広範囲に放出させるのではなく、主として局所的に作用させることが意図されている。

このタイプのペイント様のコーティングに、医薬物質を配合して適宜組合せることにより、血栓の形成を顕著に防止できることが実験から明らかにされ、したがって、このような処置を行わない場合には常に気がかりであった外科的危険は著しく軽減する。

本発明の目的は、この有利な作用をさらに増強できるコーティング材料の適用に基づくものである。

この目的は、請求項1に記載の特徴を有する本発明によって達成される。

本発明によれば、医薬物質の担体自体と同様、コーティング材料の調製に必要な有機溶媒好ましくはクロロホルムにそれ自体溶解可能な少なくとも1種のセリンプロテアーゼ阻害剤が使用される。これにより均一溶液が得られ、これを生物材料に適用しついで溶媒を蒸発させ除去すると、溶解した均一な混合物が生物材料上にコーティングとして存在する。この阻害剤は直接作用するトロンビン阻害剤であり、すなわち内因性補因子等の関与を要しないで作用する。

均一に溶解させて同様に存在させることができる他の医薬には、プロスタグランジンまたはプロスタサイクリンがある。さらに即効性の抗血栓形成剤、例えばヒルジンを導入することもできる。

使用が好ましい医薬物質担体はポリ-D,L-ラクチドで、これはBoehringer, IngelheimからR 203として購入できる。好ましく使用される抗トロンビンは請求項9および10に記載のアミジノフェニルアラニン誘導体であり、これはC R C 2 2 0 の名称でBehringwerke AGから市販されており、詳細はEP-A1-0513543号に記

および血漿タンパク質の接着防止機構を有するとの考えに基づくものであった。この関連では、放出される物質例えばプロスタグランジンは、とくに血小板の沈着を防止し、さらにトロンビンの形成に拮抗する物質が表面で産生される。

本発明の実験から、いわゆる自己清浄化表面、すなわち永続的な生物分解性材料は、均一に分散されたトロンビンおよびセリンプロテアーゼの阻害剤、ならびに必要に応じて、プロスタグランジンもしくはプロスタサイクリンまたは適当な類縁体をコーティング材料中に溶解された形態で配合して組合わせると、血管内皮様作用を有することが明らかにされたのである。この結果は、自己清浄化表面コーティングとの組合せによって導入された溶解型医薬の全身の利用性は極めて低い、沈着、血漿凝固の活性化および血中血小板の凝集は防止されるというものである。コーティング材料は、いわば長期デポ剤と呼ぶことが可能で、その目的は、医薬、特に抗トロンビンの放出を全身投与の既知の不利益を生じないために可能な限り低く維持することにある。

トロンビン阻害剤、例えばヒルジンおよび上記CRC220と合成プロス

タグランジン誘導体（アイロprost； iloprost）から構成される、いわゆる三者混合物は、血液凝固の活性化のとくに高い危険を伴う移植体や補綴の血液循環中への導入に際して、有用であることが証明されている。この場合、ヒルジンは外科的局面において直接、迅速に利用可能なトロンビン阻害剤として作用し、それによって、外科的介入の併発症が軽減される。この医薬物質担体と同じく均一に分散される阻害剤であれば、必要な長期間の適合性がもたらされる。

本発明のコーティング材料は、最初、医薬物質担体、好ましくはポリ-D,L-ラクチド、および溶媒、好ましくはクロロホルムの基礎溶液を調製することにより製造される。この溶液には、50~300mg、好ましくは150~160mgの医薬物質担体が、溶媒、好ましくはクロロホルム1mlに溶解されている。

上述の抗トロンビンCRC220は、この基礎溶液に、含量が最終混合物中医薬物質担体に基づいて0.5~約20重量%、好ましくは10重量%までになるように溶解す

含量が完成溶液の2～10重量%、好ましくは約5重量%になるように加える。

この溶液を生物材料に適用したのち、クロロホルムを蒸発させると、医薬物質担体と添加された医薬の均一な混合物がコーティングとして形成される。



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 AGIL33/00		International Application No. PC/EP 96/00471
According to International Patent Classification (IPC) or to both special classifications and IPC:		
B. FIELDS SEARCHED Main search classification searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 AGIL		
Documents searched (other than literature documentation) to the extent that such documents are included in the fields searched		
Sources used have been consulted during the international search (names of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Number of documents, with indications where appropriate of the relevant passages	Relevance to claim No.
P, X	DE, A, 43 34 272 (STENBERGER AXEL DR) 13 April 1995 cited in the application see column 5, line 27 - line 30 see column 5, line 49 - column 6, line 11	1-8
Y	see claims	9-12
Y	EP, A, 0 299 698 (SANKYO CO) 18 January 1989 see page 4, line 11 - line 15 see page 6, line 19 - line 58 see claims	1-12
Y	EP, A, 0 442 843 (PENTAPHARM AG) 21 August 1991 see claims	1-12
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the explanation of item C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"B" earlier documents that published before or after the international filing date		
"C" documents which may have priority or priority claims or which are cited to establish the publication date of another document or other special characteristics specified		
"D" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other events		
"E" documents published prior to the international filing date but later than the priority date (if any)		
"F" later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but which are considered the principle of theory underlying the invention		
"G" documents of particular relevance the disclosure of which cannot be considered to involve an inventive step from the document is other than		
"H" documents of particular relevance; the disclosure of which is considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combinations being obvious to a person skilled in the art		
"A" documents members of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search:		Date of mailing of the international search report:
13 August 1995		27. 08. 95
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 2018, Strasbourg 2 FR - 67021 Strasbourg Tel. (+33) 39 39 40 50 50, Telex 31 431 epo de, Fax (+33) 39 39 40 50 50		Authorised officer Christine Van Steen G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Enter: Patent Application No.

PL./EP 96/00471

C(Continuation) DOCUMENTS CONTRIBUTED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of documents, with indications, where appropriate, of the relevant passages	Reference to claim No.
Y	EP,A,0 513 543 (BEHRINGWERKE AG) 19 November 1992 cited in the application see the whole document ---	9
A	WO,A,94 26399 (NORSK HYDRO AS ;SCHOLANDER ELISABETH (SE); WERYNSKI ANDRZEJ (PL);) 24 November 1994 see page 7, last paragraph -----	11,12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

divulgué en point family members

International Application No.

PC 17/EP 96/80471

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members(s)	Publication date
DE-A-4334272	13-04-95	DE-A- 4435652 EP-A- 0652017	11-04-96 10-05-95
EP-A-0299698	18-01-89	CA-A- 1301656 DE-A- 3874449 ES-T- 2045124 JP-A- 1104270 US-A- 5153003	26-05-92 15-10-92 16-01-94 21-04-89 06-10-92
EP-A-0442843	21-08-91	JP-A- 6317584 US-A- 5187102	15-11-94 16-02-93
EP-A-0513543	19-11-92	DE-A- 4115488 AT-T- 129503 AU-B- 651196 AU-B- 1808692 CA-A- 2068263 CN-A- 1867249 DE-D- 59204094 ES-T- 2879719 JP-A- 5155838 JP-B- 8809634 NZ-A- 242668 US-A- 5457114	12-11-92 15-11-95 14-07-94 12-11-92 12-11-92 21-12-92 30-11-95 16-01-96 22-06-93 31-01-96 27-06-94 10-10-95
WO-A-9426399	24-11-94	WO-A- 931509 AU-B- 6816994 BR-A- 9406410 CA-A- 2162495 EP-A- 0699103 FI-A- 953525 WO-A- 954644	21-11-94 12-12-94 19-12-95 24-11-94 06-03-96 16-11-95 17-11-95

---

フロントページの続き

(72)発明者 シュテムベルガー, アケセル  
ドイツ連邦共和国デュー85579 ノイビー  
ベルク, クラマーークレトシュトラッセ  
35エー

(72)発明者 アルト, エクハルト  
ドイツ連邦共和国デュー85521 オトープ  
ルン, アイヒェンドルフシュトラッセ52